

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-151130

(43)Date of publication of application : 10.06.1997

(51)Int.Cl.

A61K 31/19
 A61K 7/00
 A61K 7/06
 A61K 31/075
 A61K 31/215
 A61K 31/36
 A61K 31/70
 //(A61K 31/19
 A61K 31:205)
 (A61K 31/215
 A61K 31:205)

(21)Application number : 07-314357

(71)Applicant : YAKURIGAKU CHUO
KENKYUSHO:KK

(22)Date of filing : 01.12.1995

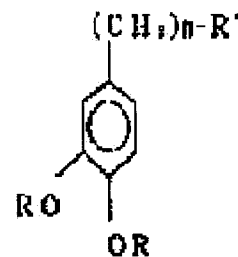
(72)Inventor : TAKAHASHI HIDEHIKO
HAYASHI MASAOKI
HARA SUSUMU
IIKURA YUKO

(54) MEDICINE FOR TREATING TRICHOPOLIOSIS AND LEUKOPLAKIA

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine containing a phenylpropanoid derivative having a tyrosinase-activating action, such as caffeic acid, and having excellent effects on trichopoliosis and leukoplakia for which substantially no therapeutic method has been found.

SOLUTION: This medicine for treating trichopoliosis and leukoplakia contains at least one of caffeic acid, ferulic acid, chlorogenic acid and a compound of the formula [R' is CH₂OR'' (R'' is H, Me, Et, Pr, Bu, quinic acid, a monosaccharide), CHO, COOR''; R is H, Me, or R and R'' together form CH₂, CMe₂; (n) is 0-4] as an active ingredient. When the therapeutic medicine is prepared into a hair tonic, the caffeic acid, the chlorogenic acid, propylene glycol and a 50% ethanol/buffer solution are compounded, e.g. in amounts of 1g, 0.05g, 30g and a proper amount, respectively, per 100g of the whole amount. The therapeutic medicine can be prepared into a solution, an ointment, etc.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 01.12.1995

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 03.03.1998

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-151130

(43)公開日 平成9年(1997)6月10日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/19	ADS		A 6 1 K 31/19	ADS
7/00			7/00	C
				W
7/06			7/06	
31/075			31/075	

審査請求 有 請求項の数1 OL (全 5 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平7-314357

(22)出願日 平成7年(1995)12月1日

(71)出願人 000155584

株式会社薬理学中央研究所
東京都世田谷区祖師谷4-15-4

(72)発明者 高橋 日出彦

東京都世田谷区成城5-15-26

(72)発明者 林 昌亮

東京都武蔵野市八幡町1-6-2 株式会
社薬理学中央研究所内

(72)発明者 波羅 進

東京都武蔵野市八幡町1-6-2 株式会
社薬理学中央研究所内

(74)代理人 弁理士 浅村 皓 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 白毛症および白斑症治療薬

(57)【要約】

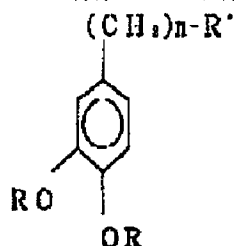
【課題】 本発明は有効成分として、チロシナーゼ賦活作用を有するカフェ酸などのフェニルプロパノイドの誘導体を含有する、白毛症および白斑症の治療に有効な新規医薬品を提供するものである。

【解決手段】 カフェ酸などのフェニルプロパノイドの誘導体、およびコリン作動性作用を有する塩化カルプロニウムを配合するローションあるいは軟膏を調製し、病巣の大きさに応じ、その適用量を患部に塗布し用いる。ローションあるいは軟膏1g中には1mgのカフェ酸などのフェニルプロパノイドの誘導体および、3mgの塩化カルプロニウムが含まれており、患部1cm²あたり約0.1gのローションあるいは軟膏が塗布されることになる。

【効果】 従来治療法のほとんどない白毛症および白斑症に対して、優れた効果を奏することが判明した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 カフェ酸、フェルラ酸、クロロゲン酸お

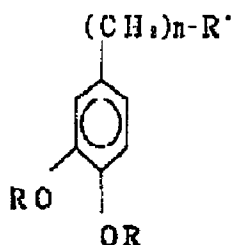


(n = 0~4 (飽和 または 不飽和)、
 $\text{R}' = \text{CH}_2\text{OR}''$, CHO , COOR'' 、
 $\text{R}'' = \text{H}$, Me , Et , Pr , Bu または キナ酸、単糖、

$\text{R} = \text{H}$, Me または $\text{R-R} = -\text{CH}_2-$, $-\text{CMe}_2-$)

【発明の詳細な説明】

【0001】



(n = 0~4 (飽和 または 不飽和)、
 $\text{R}' = \text{CH}_2\text{OR}''$, CHO , COOR'' 、
 $\text{R}'' = \text{H}$, Me , Et , Pr , Bu または キナ酸、単糖、

$\text{R} = \text{H}$, Me または $\text{R-R} = -\text{CH}_2-$, $-\text{CMe}_2-$)

で表される化合物の少なくとも1種を有効成分として配合した、白毛症および白斑症治療薬に関する。

【0002】

【従来の技術】 白斑は原発疹の一種であって、色素脱失によって生じた斑をいう。かかる白斑が先天性かつ汎発性に來たものは白皮症といわれ、限局性のものはつぎのように区分される。

- 1) 尋常性白斑：俗に白ナマズといわれるもの。
- 2) サットン遠心性後天白斑：色素性母斑を中心として、遠心性に拡大していくもの。
- 3) 限局性先天性白皮症：一種の奇形と見做されるもので、色素脱失性母斑とよぶ人もいる。
- 4) 梅毒性あるいは偽梅毒性白斑。
- 5) 癩性白斑。
- 6) その他、時間とともに消滅する海水浴後の白斑、日光白斑、発疹後の白斑。

特に最も症例数の多い尋常性白斑は、内分泌・自律神経機能障害・内部臓器疾患・諸種皮膚疾患などの全身性ないし局所性変調が素因となり、外来刺激を誘因として、皮膚の一部に境界鮮明なメラニン色素脱出をきたしたものである。現在、適切な白斑治療法はほとんど存在せず、ステロイド剤の塗布あるいはPUVA療法、日光

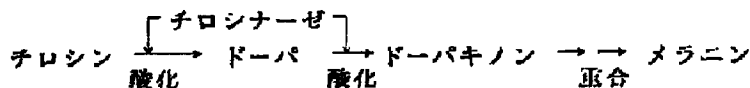
および下記の構造式で表される化合物の少なくとも1種を有効成分として配合した、白毛症および白斑症治療薬。

10 【発明の属する技術分野】 本発明はカフェ酸、フェルラ酸、クロロゲン酸、および構造式

20 浴、精神安定剤の投与、メラニン液の塗布等が行われているにすぎない。白毛症とは限局性島嶼状に白色の毛の生ずる現象をいい、毛嚢内のメラノサイトのチロシナーゼの酵素活性の不全に伴う、メラニン形成低下が主因である。この限局性白毛症は遺伝的・家族性に見ることもあり、後天的の場合もある。その他尋常性白斑や、先天性白皮症部に白毛が生じたりすることも知られている。白毛症の治療法としては、もっぱら染剤で染めるのみである。治療剤としては、例えば特開平6-256144, 6-256145, 6-172134, 6-100423, 5-117132, 5-78222, 4-243808, 4-202115, 4-128214, に毛髪化粧料が記載されているが、根本的な治療法として広く応用されるには至っていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 皮膚あるいは毛嚢内におけるメラニン生成系は、標的部位における色素沈着に大きく関与すると考えられている。従ってメラニン生成の Key Enzyme であるチロシナーゼに対して、請求項1に掲げる化合物が賦活作用を有するならば、標的部位におけるメラニン生成が促進されて、白毛症および白斑症の改善を促す作用があると考えられる。チロシンからメラニン生成に至る過程を下記する。



【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは請求項1に掲げる化合物の有するチロシナーゼ賦活作用を検討し、これらの物質が皮膚におけるメラニン生成能を高め、優れた白斑治療薬になりうると考えた。同時に、毛のメラノサイトにおけるチロシナーゼ活性の上昇させる作用による、白毛症治療薬としての効果も検討した。

【0005】

【発明の実施形態】

実施例1. 請求項1に掲げる化合物から、6種類の物質についてチロシナーゼ賦活作用を測定した結果を示す。

〈方法〉 基質としてチロシンを用いた。被験物質はそれぞれ900 μg を50%エタノール溶液にして、反応液中に添加した。対照には 50%エタノールを添加した。37

℃, 10分間のプレインキュベーションの後、マッシュルーム由来のチロシナーゼを加え、37℃で一定時間反応
〈結果〉

後、475 および 580nmの吸光度の変化からチロシナーゼ活性を求めた。

試 料	チロシナーゼ賦活作用	
	A ₄₇₅	A ₅₈₀
対 照	100	100
カフェ酸	304	1133
フェルラ酸	127	604
クロロゲン酸	141	622
フェルロイルキナ酸	115	470
コニフェリルアルコール	121	556
ジヒドロコニフェリルアルコール	108	368

〈まとめ〉 上述のサンプル6種を反応液中へ900 μg 添加することにより、いずれもチロシナーゼの活性を賦活する作用があった。またその他の請求項1に掲げる化合物についても、同様にチロシナーゼの活性を賦活する

作用が見られた。

【0006】実施例2. 以下の処方により、白毛症治療薬を調製した。

〈トニック〉	カフェ酸	0.05 - 0.1 g
	塩化カルプロニウム	3 - 5 g
	50% エタノール/緩衝液*	適量

全量100 g

*クエン酸ナトリウム・塩酸緩衝液(pH4.8~5.0)

【0007】実施例3. 以下の処方により、白毛症治療薬

を調製した。

〈トニック〉	カフェ酸	0.1 g
	クロロゲン酸	0.05 g
	プロピレングリコール	30 g
	50% エタノール/緩衝液*	適量

全量100 g

*クエン酸ナトリウム・塩酸緩衝液(pH4.8~5.0)

【0008】実施例4. 以下の処方により、白斑症治療薬

を調製した。

〈液剤〉	カフェ酸	0.05 - 0.1 g
	クロロゲン酸	0.05 g
	塩化カルプロニウム	3 - 5 g
	1,3-ブチレングリコール	40 g
	20% エタノール/緩衝液*	適量

全量100 g

*クエン酸ナトリウム・塩酸緩衝液(pH4.8~5.0)

【0009】実施例5. 以下の処方により、白斑症治療薬

を調製した。

〈液剤〉	カフェ酸	0.05 - 0.1 g
	フェルラ酸	0.05 g
	塩化カルプロニウム	3 - 5 g
	1,3-ブチレングリコール	40 g
	20% エタノール/緩衝液*	適量

全量100 g

*クエン酸ナトリウム・塩酸緩衝液(pH4.8~5.0)

【0010】実施例6. 以下の処方により、白斑治療薬を

調製した。

(軟膏)	カフェ酸	0.1g
	クロロゲン酸	0.1g
	塩化カルプロニウム	3g
	1,3-ブチレングリコール	10g
	親水ポロイド	適量

全量100g

【0011】実施例7. 白毛症に対するカフェ酸の黒化効果を検討した。頭髮の一部が白毛になった年齢30代の女性・男性各5名を選び、カフェ酸を0.05%含有する50%エタノール溶液を、1日2回、4ヵ月間にわたり頭髮に塗布した。塗布前と、塗布開始後1ヵ月、2ヵ月、4ヵ月に、10本の毛髪を無作為に抜毛し、肉眼で観察してその色調を判定した。スコアは、白色：0点、淡灰色：1点、灰色：2点、黒色：3点とした。最高点は30点、最低点は0点となる。

結果	塗布開始時	1ヵ月	2ヵ月	4ヵ月
♂	12±6	15±7	25±10	30±0
♀	8±5	10±2	20±8	30±0

【0012】実施例8. 頭部中前頭、頭頂が完全に白毛化した、年齢50代の患者5名を対象に、カフェ酸の黒化効果を検討した。カフェ酸を0.1%含有する50%エタノール

結果	カフェ酸配合量
	0.01%
	0.05%
	0.1%

【0014】実施例10. 尋常性白斑症に対するカフェ酸の治療効果。顔面・手背に生じた白斑に、カフェ酸0.01%含有20%エタノール溶液を、1日2回（朝と夜）、4ヵ月間塗布して、その効果を検討した。患者は女性(40~50代)5名、男性(50~60代)5名である。効果は白斑の大きさ、白斑の色調を肉眼で判定した。大きさの

性別	1ヵ月		2ヵ月		4ヵ月	
	色調	大きさ	色調	大きさ	色調	大きさ
♂	+	+	++	++	+++	+++
♂	-	+	+	+	++	++
♂	+	-	++	+	++	++
♂	++	+	++	++	+++	+++
♂	+	++	++	++	+++	+++
♀	-	-	+	++	++	++
♀	+	+	++	++	+++	+++
♀	+	+	++	++	+++	+++
♀	++	+	++	++	+++	+++
♀	+	++	++	++	+++	+++

【0015】実施例11. カフェ酸、クロロゲン酸、フェルラ酸を各々0.1%含有する30%エタノール溶液を、白斑に1ヵ月間塗布した効果を比較した。患者は女性5名、顔、手、腕、下肢の白斑。効果の平均値を示す。判

10 ル溶液を、1日2回、8ヵ月間にわたり頭髮に塗布した。塗布前と、塗布開始後2ヵ月、4ヵ月、8ヵ月に、10本の毛髪を無作為に抜毛し、実施例7.と同様に色調を判定した。

結果	塗布開始時	2ヵ月	4ヵ月	8ヵ月
	0	20±10	27±7	30±0

【0013】実施例9. 種々の濃度のカフェ酸をもちいて、白毛症に対する黒化効果を検討した。頭髮の一部が白毛になった年齢30代の女性を各群5名ずつ選び、カフェ酸をそれぞれ0.01, 0.05, 0.1%含有する50%エタノール溶液を2ヵ月間頭髮に塗布した。塗布開始時と、塗布開始後2ヵ月で10本の毛髪を無作為に抜毛し、実施例7.と同様に色調を判定した。

塗布開始時	2ヵ月後
12±9	16±6
12±7	21±7
13±9	30±0

減少度を、1/3：+、1/2：++、完全に消失：+++、で表記した。色調は紅色：+、紅灰色：++、肌色（周囲と区別できない）：+++、と判定した。効果は下表に総括した。

【表1】

定の基準は実施例10.に準ずる。その効果の程度は、実施例1.に示したチロシナーゼの賦活作用と相関がある。

	色彩	大きさ
カフェ酸	+++	+++
クロロゲン酸	++	+
フェルラ酸	+	+

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶	識別記号	片内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/215	ADA		A 6 1 K 31/215	ADA
31/36			31/36	
31/70			31/70	
//(A 6 1 K 31/19				
31:205)				
(A 6 1 K 31/215				
31:205)				

(72) 発明者 飯倉 祐子
 東京都武蔵野市八幡町1-6-2 株式会
 社薬理学中央研究所内